

3. Howlader M.H. Increased basal total nitric oxide in the plasma of patients with severe chronic venous disease // J. Vasc. Res. – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 400.

4. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions // Physiologia bohemoslovaca. - 1978. – Vol. 27. – P. 140-144.

5. Michiels C., Arnould T., Janssens D., Bajou K., Geron I., Remacle J. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease //Int-Angiol.-1996.- Vol.15, № 2.- P. 124.

6. Thulesius O. The venous wall and valvular function in chronic venous insufficiency //Int-Angiol.-1996.- Vol.15, № 2. - P. 114.

### **КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ И ШИРИНОЙ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ**

**Шанцило Э.Ч., Полонецкий Л.З., Лаханько Л.Н., Гуль Л.Н.,  
Полонецкий И.Л., Полонецкий О.Л., Мирончик В.В., Шанцило Е.И.**

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г.Минск*

Endothelial dysfunction has been reported to be the initial step in atherosclerosis. A noninvasive technique that uses ultrasound to measure the intima-media thickness of the carotid artery has been applied to evaluate localized atherosclerosis. This study was undertaken to estimate whether endothelial dysfunction in the brachial artery is related to the intima-media thickness of the carotid artery. 45 patients with atherosclerosis and 32 persons without clinical atherosclerosis were examined. The intima-media thickness and plaque formation of the common carotid artery were assessed by B-mode ultrasonography. We also measured brachial artery diameter by the same ultrasound machine when the subjects were at rest, during reactive hyperemia, which causes endothelium-dependent vasodilatation, and after sublingual administration of nitroglycerin, which causes endothelium-independent vasodilatation. The atherosclerosis group had a significantly greater intima-media thickness of the common carotid artery than the control group ( $1,01 \pm 0,04$  mm versus  $0,78 \pm 0,03$  mm,  $p < 0,05$ ). The endothelium-dependent dilation (EDD) in the CAD group was significantly smaller than that in the control group ( $3,15 \pm 0,04\%$  versus  $10,8 \pm 0,05\%$ ,  $p < 0,01$ ). A significant negative correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and percent of EDD was found in all of the subjects and in the patients with CAD. These findings

support the concept that endothelial dysfunction is significantly related to atherogenesis.

В последние годы получено большое количество данных о том, что нарушение функции сосудистого эндотелия является одним из первых этапов в развитии атеросклероза. Выявлено нарушение высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (который сегодня ассоциируется с оксидом азота) эндотелиальными клетками. Общеизвестно, что поток-зависимая вазодилатация, индуцируемая реактивной гиперемией, является зависимой от функции эндотелия, и это явление может быть изучено путем проведения пробы с реактивной гиперемией при ультразвуковом исследовании. В значительном числе исследований показана корреляция между нарушенной эндотелий-зависимой дилатацией (ЭЗД) и такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет и гипергомоцистемия. Однако в доступной литературе имеется недостаточно данных о взаимосвязи утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий и вазомоторной функции эндотелия.

Ультразвуковое исследование позволяет неинвазивно оценивать состояние просвета и стенки сонных артерий, измерять ширину КИМ. Утолщение КИМ происходит как за счет атеросклеротического процесса в интимае, так и гипертрофии меди. Поскольку ширина КИМ увеличена у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и показано ее уменьшение при назначении холестерин-снижающего лечения, можно предположить наличие взаимосвязи ширины КИМ с ранними фазами атеросклероза.

Целью данного исследования было изучить наличие взаимосвязи нарушения вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии и ширины КИМ общей сонной артерии.

#### *Материалы и методы исследования*

В исследование были включены 45 пациентов с ИБС, подтвержденной ангиографически, или перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе (основная группа) и 32 лица без проявлений атеросклероза по данным клинико-инструментального и биохимического исследований (контрольная группа). В исследование не включались пациенты со стенозирующим поражением сонных артерий.

Измерение КИМ общей сонной артерии. Производилась двумерная визуализация высокого разрешения правой общей сонной артерии на ультразвуковой станции ATL HDI 5000 SonoCT с применением 10 МГц линейного датчика. Измерение КИМ осуществлялось в стандартных условиях при горизонтальном положении обследуемого, в соответствии с методикой, предложенной Salonen<sup>1</sup>. Производилось измерение КИМ

задней стенки сосуда. Все полученные изображения сохранялись в постоянной памяти прибора для последующего анализа.

Измерение КИМ производилось в В-режиме на участке задней стенки ОСА, расположенном на 10 см проксимальнее бифуркации. На основании измерений, полученных в 3 точках на 2 последовательных срезах, рассчитывалось среднее значение КИМ, которое в дальнейшем использовалось для статистического анализа.

Измерение эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой дилатации плечевой артерии. После сканирования сонной артерии исследовалась эндотелий-зависимая (поток-индуцированная) и эндотелий-независимая (нитроглицерин-индуцированная) дилатации правой плечевой артерии в соответствии с методикой, предложенной Celermajer et al<sup>2</sup>. Измерение диаметра плечевой артерии также производилось с использованием ультразвука высокого разрешения.

Правая плечевая артерия сканировалась в продольном направлении на 3-5 см выше локтевого сустава. На плечо накладывалась пневматическая манжета тонометра, в которую нагнетался воздух до 220 мм рт. ст. на 5 мин. Реактивная гиперемия достигалась путем быстрого выпуска воздуха из манжеты. Эндотелий-независимая вазодилатация оценивалась после сублингвального приема 5 мкг нитроглицерина. Измерение диаметра плечевой артерии производилось 7 раз: в покое, через 30 сек., 1, 2, 3, 5 мин. после начала реактивной гиперемии, а также через 3-5 мин. после приема нитроглицерина.

Допплеровское измерение пиковой систолической скорости потока в плечевой артерии (ПСС, м/сек) осуществлялось исходно, в течение первых 15 сек реактивной гиперемии и после приема нитроглицерина.

Все изображения сохранялись в постоянной памяти прибора. Диаметр рассчитывался как среднее значение по 3 кардиоциклам (3 измерения в каждом) с синхронизацией по пику зубца R ЭКГ. Эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая дилатация оценивались как изменение диаметра артерии при проведении пробы в процентах от исходного уровня (процент дилатации).

Статистический анализ. Проводился с использованием пакета STATISTICA 6,0. Все статистические величины представлены как среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения. Достоверными признавались различия при  $p < 0,05$ .

### *Результаты исследования*

Измерение ширины КИМ общей сонной артерии. Поскольку в исследование не включались пациенты со стенозирующим поражением сонных артерий, в зоне измерения КИМ не было выявлено явных атеросклеротических бляшек. Как видно из таблицы, ширина КИМ

контрольной группы была достоверно меньше, чем у пациентов с ИБС ( $0,78 \pm 0,03$  мм против  $1,01 \pm 0,04$  мм,  $p < 0,05$ ).

Эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая дилатация плечевой артерии.

При исследовании в покое не выявлено значимых различий диаметра и ПСС между группами: диаметр  $4,57 \pm 0,09$  мм в группе больных ИБС и  $4,41 \pm 0,10$  мм в контрольной группе; ПСС  $0,55 \pm 0,03$  м/сек в основной группе и  $0,62 \pm 0,03$  м/сек в контрольной группе. Мощность реактивной гиперемии после проведения манжеточной пробы также не различалась достоверно (ПСС у больных ИБС  $1,64 \pm 0,05$  м/сек против ПСС в контрольной группе  $1,66 \pm 0,06$  м/сек в контрольной группе,  $p > 0,05$ ).

Как видно из таблицы, ЭЗД у больных ИБС достоверно меньше, чем у лиц без клиники атеросклероза ( $3,15 \pm 0,04\%$  против  $10,8 \pm 0,05\%$ ,  $p < 0,01$ ).

Таблица

	Больные ИБС	Контрольная группа
Возраст	$58 \pm 2,3$	$31 \pm 1,8^*$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$138 \pm 4,8$	$131 \pm 3,7^*$
Диастолическое АД, мм рт.ст.	$86 \pm 3,9$	$83 \pm 3,2$
Ширина КИМ, мм	$1,01 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,03^*$
Эндотелий-зависимая дилатация, %	$3,15 \pm 0,04$	$10,8 \pm 0,05^*$
Эндотелий-независимая дилатация, %	$10,25 \pm 0,65$	$14,36 \pm 0,79^*$

\* различия статистически значимы

Процент нитроглицерин-индуцированной дилатации также был достоверно меньшим у больных ИБС ( $10,25 \pm 0,65\%$  против  $14,36 \pm 0,79\%$  в контрольной группе). В группе больных ИБС выявлена также умеренная корреляция между эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой дилатацией плечевой артерии ( $k = -0,46$ ,  $p = 0,06$ ).

Корреляционная зависимость ширины КИМ сонных артерий и вазомоторной функции плечевой артерии. Результаты исследования выявили достоверную отрицательную корреляционную зависимость между шириной КИМ и эндотелий-зависимой дилатацией плечевой артерии у всех пациентов ( $k = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ) и у больных ИБС ( $k = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

Не выявлено статистически значимой корреляции между шириной КИМ и эндотелий-независимой дилатацией плечевой артерии ни в одной из групп исследования.

### *Обсуждение результатов*

Общепринято, что ширина КИМ общей сонной артерии, измеренная при двухмерном ультразвуковом исследовании, отражает начальные патологические изменения, связанные с атеросклеротическим процессом. Поэтому изменение КИМ использовалось в качестве неинвазивного критерия оценки прогрессии или регрессии атеросклероза в ряде эпидемиологических и клинических исследований<sup>3</sup>. Более того, утолщение КИМ, отражаемое как отдельными его измерениями, так и скоростью его изменения, широко используется в качестве критерия наличия атеросклероза коронарных артерий<sup>3</sup>.

Показано также, что ширина КИМ может уменьшаться при использовании холестерин-снижающей терапии<sup>4</sup>. Так, назначение правастатина у пациентов с гиперлипидемией привело к достоверному уменьшению прогрессирования КИМ, кроме того, прием правастатина сочетался со значимым снижением количества фатальных и нефатальных инфарктов миокарда. Продемонстрировано, что выраженность атеросклероза сонных артерий, оцененная по данным ультразвукового исследования в В-режиме, достоверно и независимо коррелировала с наличием ИБС<sup>5</sup>. Утолщение КИМ общих сонных артерий является также показателем системного атеросклероза и коррелирует с развитием сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф<sup>3</sup>.

С другой стороны, поток-индуцированная дилатация плечевой артерии в последнее время стала стандартом неинвазивного исследования функции сосудистого эндотелия. Имеется ряд сообщений о наличии корреляции между поток-индуцированной дилатацией плечевой артерии и функцией коронарного эндотелия<sup>6</sup>. Более того, продемонстрирована достоверная взаимосвязь поток-индуцированной дилатации плечевой артерии, прогрессирования коронарного атеросклероза и связанных с ним осложнений. Таким образом, возникла необходимость оценить взаимосвязь двух широко используемых критериев ранних стадий атеросклероза и его прогрессирования.

Настоящее исследование демонстрирует достоверно большую ширину КИМ у больных ИБС при сравнении с лицами без клинического атеросклероза. В тоже время эндотелий-зависимая дилатация у больных ИБС была достоверно ниже.

Эндотелий-независимая дилатация, вызванная приемом нитроглицерина, оказалась достоверно более слабой, чем в контрольной группе. Сосудистая стенка, пораженная атеросклерозом, характеризуется пролиферацией гладкой мускулатуры, что может приводить к нарушению ее реакции на NO, как продуцируемого эндотелием, так и получаемого при сублингвальном приеме нитратов. Кроме того, значительная часть больных ИБС принимает нитраты, регулярный прием которых может

приводить к нарушению эндотелий-независимой дилатации, как проявление толерантности к ним.

Ширина КИМ обратно коррелировала с процентом ЭЗД и ЭНД плечевой артерии у больных атеросклерозом. В контрольной группе выявлена статистически значимая обратная корреляция КИМ только с эндотелий-зависимой дилатацией. Эти данные говорят о том, что уже до появления макроскопических признаков атеросклероза ширина КИМ хорошо коррелирует с нарушением функции эндотелия. Более того, у части больных ИБС, у которых КИМ не был утолщен, также определялось нарушение эндотелиальной функции. Это указывает на то, что нарушение функции эндотелия происходит на еще более ранней стадии развития атеросклероза, чем утолщение КИМ. Следовательно, для выявления ранних стадий данного заболевания необходимо знать не только ширину КИМ, но и состояние ЭЗД. С другой стороны, необходимо помнить, что нарушение вазомоторной функции эндотелия выявляется также при наличии таких факторов риска, как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, а также ряда других. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований популяции здоровых лиц как с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и без них.

### Выводы

1. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная зависимость между шириной КИМ общих сонных артерий и эндотелий-зависимой дилатацией плечевой артерии.
2. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что нарушение эндотелий-зависимой дилатации значимо коррелирует с наличием атеросклероза.

### Литература

1. Salonen R., Salonen J.T. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. J Intern Med. – 1991, 229. – P. 225–231.
2. Celermajer D.S., Sorensen K., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. - 1992, 340. - P. 1111–1115.
3. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb. – 1991, 11. – P. 1245–1249.
4. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. Ann Intern Med. – 1996, 124. – P. 548–556.
5. Wofford J.L., Kahl F.R., Howard G.R. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent

of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* – 1991, 11. – P. 1786–1794.

6. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* – 1995, 26. – P. 1235–1241.